

# 沙门菌毒力岛引发持续性感染机制的研究进展

李灵芝<sup>1,2,3,4</sup>, 顾丹<sup>1,2,3,4</sup>, 焦新安<sup>1,2,3,4</sup>, 潘志明<sup>\*1,2,3,4</sup>

1 扬州大学江苏省人兽共患病学重点实验室, 江苏 扬州 225009

2 扬州大学江苏高校动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏 扬州 225009

3 扬州大学农业农村部农产品质量安全生物性危害因子(动物源)控制重点实验室, 江苏 扬州 225009

4 扬州大学教育部农业与农产品安全国际合作联合实验室, 江苏 扬州 225009

李灵芝, 顾丹, 焦新安, 潘志明. 沙门菌毒力岛引发持续性感染机制的研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(10): 4327-4336

Li Lingzhi, Gu Dan, Jiao Xin'an, Pan Zhiming. Role of pathogenicity islands in *Salmonella* during persistent infection[J]. Microbiology China, 2022, 49(10): 4327-4336

**摘要:** 沙门菌是一种重要的人兽共患食源性病原菌。其感染宿主后可以凭借独特的免疫逃逸机制逃避宿主免疫系统的清除, 潜伏在宿主体内 1 年至终身不等, 从而建立持续性感染。沙门菌持续性感染与毒力岛密切相关, 尤其是沙门菌毒力岛(*Salmonella* pathogenicity islands, SPIs) SPI-1 和 SPI-2。SPI-1 效应蛋白 SipB 和 SipC 等以不同的途径影响细菌入侵, 诱导细胞自噬或者凋亡; 而 SPI-2 效应蛋白 SseI 和 SseL 等可以通过调控不同的信号通路协助沙门菌的胞内存活, 为沙门菌持续性感染的发生和发展提供条件。本文主要阐述 SipB 和 SseI 等毒力岛效应蛋白在沙门菌持续性感染过程中的作用, 同时总结了 SPI-6、SPI-7 和 SPI-19 等毒力岛的作用, 以期为研究沙门菌持续性感染提供新思路。

**关键词:** 沙门菌; 持续性感染; 毒力岛; SPI-1; SPI-2

基金项目: 国家自然科学基金(31972685, 32161143011)

Supported by: National Natural Science Foundation of China (31972685, 32161143011)

\*Corresponding author: E-mail: zmpan@yzu.edu.cn

Received: 2022-04-21; Accepted: 2022-05-20; Published online: 2022-07-04

# Role of pathogenicity islands in *Salmonella* during persistent infection

LI Lingzhi<sup>1,2,3,4</sup>, GU Dan<sup>1,2,3,4</sup>, JIAO Xin'an<sup>1,2,3,4</sup>, PAN Zhiming<sup>\*1,2,3,4</sup>

1 Jiangsu Key Laboratory of Zoonosis, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

2 Jiangsu Co-Innovation Center for the Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

3 Key Laboratory of Prevention and Control of Biological Hazard Factors (Animal Origin) for Agrifood Safety and Quality, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

4 Joint International Research Laboratory of Agriculture and Agri-Product Safety, Ministry of Education, Yangzhou University, Yangzhou 225009, Jiangsu, China

**Abstract:** *Salmonella* are a major group of zoonotic foodborne pathogens. After infection, *Salmonella* can escape the clearance of host immune system by virtue of its unique immune escape mechanism and lurk in the host for over a year to establish persistent infection. The persistent infection of *Salmonella* is associated with the expression of *Salmonella* pathogenicity islands (SPIs), especially SPI-1 and SPI-2. SPI-1 effector proteins SipB and SipC affect bacterial invasion and induce autophagy or apoptosis in different ways. SPI-2 effector proteins SseI and SseL can assist the intracellular survival of *Salmonella* by regulating different signaling pathways, so as provide conditions for the persistent infection of *Salmonella*. This paper expounds the roles of different effector proteins such as SipB and SseL in the persistent infection of *Salmonella* and summarizes the effects of SPIs such as SPI-6, SPI-7, and SPI-19, hoping to provide new ideas for treating the persistent infection of *Salmonella*.

**Keywords:** *Salmonella*; persistent infection; pathogenicity islands; SPI-1; SPI-2

沙门菌(*Salmonella*)是典型的革兰氏阴性胞内寄生菌,也是引起全球范围内食源性胃肠道疾病的重要病原菌。沙门菌可以感染人和多种动物,引发严重的胃肠道疾病,对公共卫生安全造成巨大影响。调查显示,即使采取积极的治疗措施,6%的急性感染者仍会出现持续性感染症状<sup>[1]</sup>。持续性感染状态的维持与沙门菌在宿主体内存活复制的能力密切相关;侵入机体的沙门菌大部分会被宿主免疫系统清除,但仍少数凭借独有的免疫逃逸机制长期存在于宿主体内却不引起明显症状,潜伏期从1年至终身不等;在此期间的沙门菌并非一直处于不可复制状态,它们在效应蛋白、鞭毛菌毛蛋白等致病因子作用下,仍然会再次引发机体感染,此过程称为持续性感染<sup>[2-3]</sup>。

沙门菌持续性感染能力与其致病性密不可分,一方面涉及沙门菌入侵宿主细胞及胞内存活的能力,另一方面与沙门菌胞内复制增殖能力相关。沙门菌致病因子包括毒力岛、鞭毛、菌毛、脂多糖、外膜蛋白等,其中毒力岛与持续性感染有着千丝万缕的联系。沙门菌毒力岛(*Salmonella* pathogenicity islands, SPIs)是位于基因组上10–100 kb大小不等的基因簇,通常借助水平转移的方式从质粒或噬菌体中获得。它们能够编码多种毒力蛋白,协同调控沙门菌的入侵和感染,增强沙门菌的致病力<sup>[4]</sup>。目前已知的20多种毒力岛在不同沙门菌血清型中的分布不尽相同,这些毒力岛的存在对沙门菌宿主适应性具有重要作用,决定着持续性感染的发展方向。最受人们关注的是SPI-1–SPI-5,

它们不仅参与了沙门菌对宿主细胞的入侵和胞内存活,还与多重耐药、镁铁摄取、鞭毛菌毛表达等过程相关。SPI-1 和 SPI-2 是与沙门菌持续性感染最密切的两个毒力岛,其中包括多种与肠道感染相关的毒力基因<sup>[5]</sup>。SPI-1 和 SPI-2 编码的III型分泌系统(type III secretion system, T3SS)可以直接将效应蛋白分泌到宿主细胞内,通过细胞骨架重排等方式促进沙门菌入侵宿主细胞,同时还可以通过调控宿主细胞信号转导、细胞因子分泌等过程抑制宿主免疫应答,增强沙门菌胞内存活能力,有助于维持持续性感染的状态<sup>[6-7]</sup>。SPI-1 T3SS 相关效应蛋白主要与沙门菌的侵袭易位有关, SPI-2 T3SS 则主要调控沙门菌在宿主胞内存活,介导沙门菌体内扩散<sup>[8-9]</sup>。此外, SPI-6、SPI-7、SPI-19 等毒力岛在持续性感染过程中的作用也是近年来的研究热点。

本文总结了国内外近年来对沙门菌 SPI-1 和 SPI-2 等毒力岛在持续性感染过程中发挥重要作用的研究进展(图 1),以期为更好地开展沙门菌致病机理研究提供指导,也为沙门菌病的预防治疗提供理论参考。

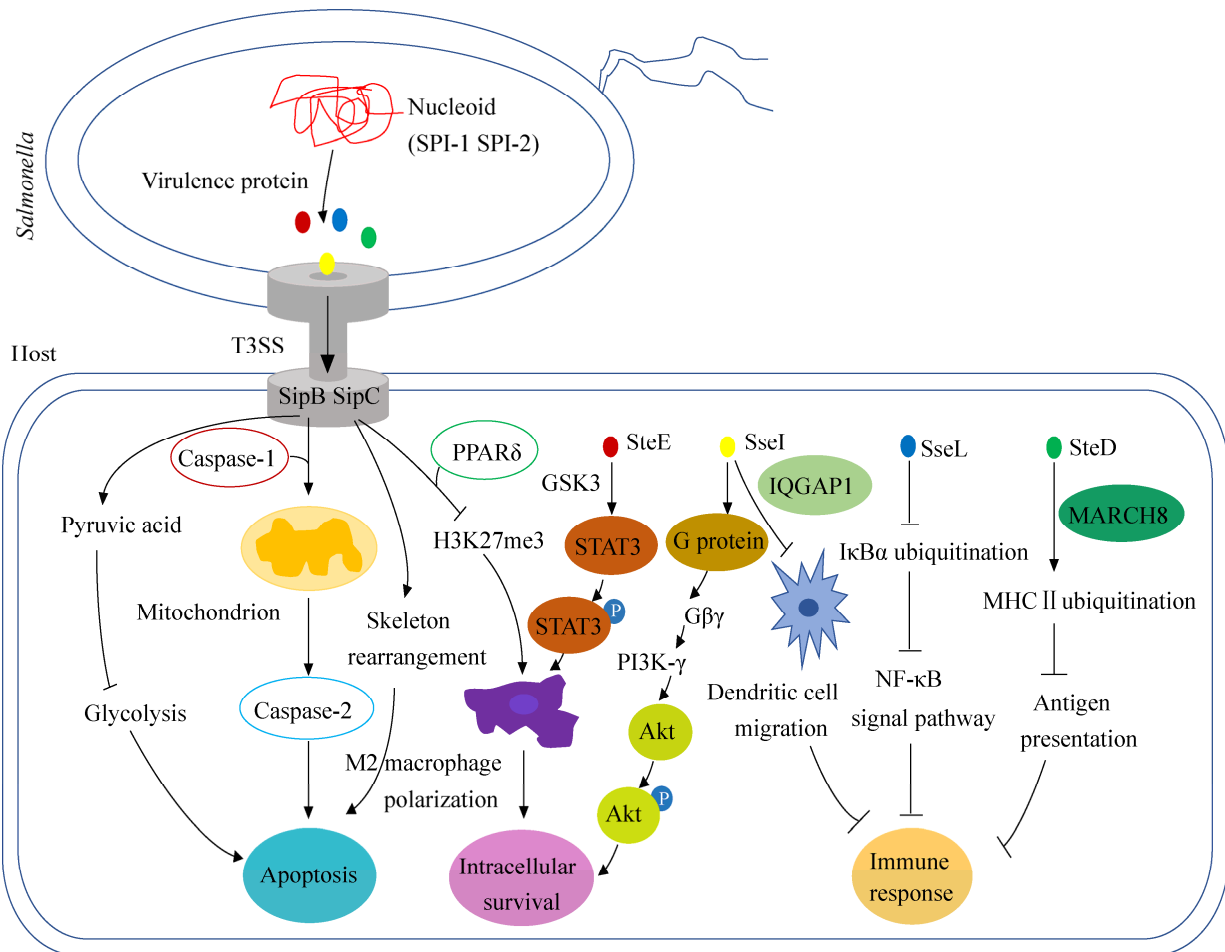
## 1 SPI-1 在沙门菌持续性感染中的作用

SPI-1 是位于沙门菌染色体上游 *fhIA* 和下游 *mutS* 63'处 40 kb 大小的基因簇, GC 含量为 44.97%,几乎存在于所有沙门菌血清型中<sup>[10]</sup>。其中 39 个基因编码 SPI-1 T3SS 的结构蛋白、效应蛋白及伴侣蛋白等,组装形成横跨细菌内外膜的针状复合物,在沙门菌感染宿主的过程中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。SPI-1 T3SS 效应蛋白和易位酶可以借助输送通道分泌至宿主细胞内,调控沙门菌的入侵和易位功能,协助其突破宿主细胞屏障,引发机体持续性感染<sup>[12]</sup>。Lawley 等

利用转座子突变体库筛选 SPI-1 效应蛋白 SipB 和 SipC 等是维持沙门菌持续性感染至少 1 月所必需的<sup>[13]</sup>。

SPI-1 效应蛋白 SipB 是沙门菌侵袭蛋白家族的重要成员,其与 SipC、SipD 等蛋白共同组成 T3SS 跨膜针状复合物,协助沙门菌 T3SS 将相关效应蛋白分泌到宿主细胞<sup>[14-15]</sup>。SipB 蛋白以 Caspase-1 依赖的方式参与细胞凋亡,导致线粒体损伤或者影响线粒体融合与分裂诱导巨噬细胞自噬或凋亡,促进胞内沙门菌的释放,增强持续性感染<sup>[16]</sup>。此外, SipB 蛋白还可以通过影响宿主细胞糖酵解过程,限制细胞正常生命活动。李静等研究发现,鼠伤寒沙门菌 *sipB* 缺失株感染 HeLa 细胞后,与野生株感染组相比丙酮酸释放量降低,乳酸和 ATP 含量明显升高,说明 SipB 蛋白可以使 HeLa 细胞糖酵解过程受阻,细胞代谢发生变化,严重影响了细胞活性,为更多沙门菌的入侵感染提供便利<sup>[17]</sup>。

另一种 SPI-1 T3SS 效应蛋白 SipC 也与持续性感染密切相关。Myeni 等研究发现, SipC 可以与宿主细胞质膜连接,通过 221-260 位和 381-409 位氨基酸与宿主膜中肌动蛋白 C 末端氨基酸结合,诱导肌动蛋白转运,降低其临界浓度,引导细胞膜骨架重排从而导致细胞凋亡,为沙门菌入侵和再次感染提供有利条件<sup>[18]</sup>。SipC 效应蛋白在诱导巨噬细胞极化方面发挥着不可忽视的作用。Rana 等发现沙门菌病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)可以启动组蛋白去甲基化酶(lysine-specific demethylase 6B, KDM6B)活性,促进过氧化物酶体增殖物启动受体(peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ , PPAR $\delta$ )启动子重构及活化,紧接着 SipC 蛋白下调宿主三甲基化组蛋白-3 赖氨酸-27 (histone H3-lysine 27



**图 1 SPI-1 和 SPI-2 效应蛋白对沙门菌持续性感染的作用** 沙门菌毒力岛 SPI-1 和 SPI-2 将效应蛋白分泌到宿主细胞参与持续性感染的调控；T3SS 是一种由多种蛋白形成的跨膜针状复合物，协助效应蛋白及易位酶分泌至宿主细胞内，调控宿主细胞的信号转导途径；T3SS 效应蛋白主要通过抑制信号通路的表达和限制代谢等活动来促进沙门菌胞内存活并逃避宿主免疫系统清除，建立持续性感染；三角箭头表示激活；T 箭头表示抑制

Figure 1 Roles of SPI-1 and SPI-2 effector proteins in the persistent infection of *Salmonella*. *Salmonella* pathogenicity islands SPI-1 and SPI-2 secrete effector proteins into host cells and regulate persistent infection; T3SS is a transmembrane needle complex formed by a variety of proteins, which assists the secretion of effector proteins and translocation enzymes into host cells, and regulates the signal transduction pathway; T3SS effector protein mainly inhibits the expression of signal pathway and restriction of metabolic activity, so as to promote the intracellular survival of *Salmonella* and evade the clearance of host immune response, establishing persistent infection; The triangle arrow indicates activation; The T arrow indicates inhibition.

trimethylation, H3K27me3)表达, 促进 M2 型抑炎巨噬细胞极化, 为感染后期胞内沙门菌复制存活提供合适环境, 有助于持续性感染进程<sup>[19]</sup>。

SPI-1 T3SS 效应蛋白 SipB、SipC 等利用多种方式参与沙门菌持续性感染。通过调节肌动蛋白结构引发宿主细胞膜骨架重排, 提高沙门

菌入侵宿主细胞的效率; 限制宿主细胞糖酵解等正常生命活动必需反应的进行, 影响宿主免疫应答, 为沙门菌裂解宿主细胞提供条件; 借助 Caspase-1 等炎性因子诱导巨噬细胞凋亡, 或在 KDM6B、PPAR $\delta$  辅助下促进 M2 型巨噬细胞极化, 为胞内沙门菌长期存在提供更加适宜的环境。从入侵细胞、胞内存活到诱导细胞自噬或凋亡, SPI-1 都在为沙门菌持续性感染做出贡献, 对于后续感染的扩散和传播至关重要。

## 2 SPI-2 在沙门菌持续性感染中的作用

如果说 SPI-1 是沙门菌持续性感染的“先头部队”, 那么 SPI-2 当仁不让可以称为全身性感染的“主力军”。SPI-2 是位于沙门菌 *pykF* 和 *valV* 基因之间的 39 kb 大小的基因簇, GC 含量为 44.6%, 除邦戈尔沙门菌外所有血清型都含有 SPI-2<sup>[20]</sup>。SPI-2 含有编码 T3SS 相关蛋白的多个基因, 包括结构基因(*ssa*)、调控基因(*ssr*)、伴侣基因(*ssc*)、效应基因(*sse*)等<sup>[21]</sup>。SPI-2 编码的 T3SS 与沙门菌在宿主细胞中的存活及复制密不可分, 协助胞内存活的沙门菌躲避宿主免疫反应的清除, 建立更为持久的感染, 其中 SseI、SseL、SteD、SteE 等效应蛋白发挥了重要作用<sup>[22]</sup>。

胞内沙门菌 SPI-2 表达的 SseI 效应子可以通过 T3SS 跨膜空泡转运到胞质中。前期研究发现 SseI 可以与宿主含 IQ 基序的 GTP 酶启动蛋白 1 (recombinant IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1) 结合, 抑制宿主树突状细胞的迁移能力, 导致免疫功能受损, 有助于沙门菌实现全身性感染<sup>[23]</sup>。BrinK 等利用激光扫描共聚焦、3D 视图观察等方式发现 SseI 能够特异性地结合宿主 G 蛋白, 通过脱酰胺反应来启动 Gi 蛋白的表达, 从而抑制 cAMP 产生, 最终通过磷酸化 Akt 和 mTOR 蛋白激酶

启动生存通路, 增强沙门菌在细胞中的存活能力, 实现其在宿主体内的持续性感染<sup>[24]</sup>。

SseL 效应子是一种典型的去泛素化酶, 对巨噬细胞内沙门菌毒力表达具有重要作用。尽管有学者认为 SseL 效应子对宿主炎症反应并无较大作用<sup>[25]</sup>, 本实验室还是通过研究发现不同之处, 首次在鸡白痢沙门菌和 HD-11 相互作用模型中探讨了 SseL 的功能, 明确 SseL 效应子显著促进鸡白痢沙门菌的毒力表达, 同时能够利用去泛素化酶特性抑制宿主 I $\kappa$ B $\alpha$  泛素化, 下调 NF- $\kappa$ B 信号通路表达, 限制炎性因子的表达, 阻碍宿主免疫应答反应, 有利于沙门菌长期存在宿主体内实现持续性感染<sup>[26]</sup>。

主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) II 类体是机体启动免疫反应抵抗病原体入侵的有效成分, 其能够将病原体等抗原组分传递给 CD4 T 细胞, 促进其活化、增殖及分化等过程, 启动宿主适应性免疫应答; SPI-2 效应子 SteD 是沙门菌重要的膜蛋白组分, 在感染过程中, SteD 可以与宿主 E3 泛素连接酶(membrane-associated RING-CH 8, MARCH8) 结合, 诱导 MHC II 类分子  $\beta$  链泛素化, 影响抗原提呈, 达到抑制宿主 CD4 T 细胞免疫应答的目的, 为沙门菌在宿主体内长期存在及持续性感染提供更加便利的条件<sup>[27]</sup>。

SPI-2 效应子 SteE 可以诱导 M1 型巨噬细胞(促炎)向 M2 型(抑炎)转化; SteE 通过结合糖原合成酶激酶 3 (glycogen synthase kinase 3, GSK3) 促进信号转导和转录启动因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 磷酸化, 有助 M2 型巨噬细胞极化<sup>[28-29]</sup>。M2 型巨噬细胞利用脂肪酸作为碳源, 在脂肪酸氧化调节剂 PPAR $\delta$  的协同作用下影响自身代谢, 这对胞内沙门菌的存活复制及持续性感染

的进行有重要价值<sup>[30]</sup>。

SPI-2 T3SS 对沙门菌的胞内存活和复制不可或缺,这也影响着沙门菌持续性感染的传播时间及扩散范围。成功入侵机体的沙门菌会受到宿主免疫系统的威胁,但 SPI-2 效应蛋白 SseI、SseL、SteD、SteE 等可以有效抑制宿主免疫细胞分泌炎症因子,逃避免疫系统清除;不仅如此,它们还能够利用脱酰胺等反应启动沙门菌生命通路,诱导宿主巨噬细胞转变为利于沙门菌复制的环境,提高胞内存活及复制能力,为持续性感染奠定坚实的基础。

### 3 其他毒力岛在沙门菌持续性感染中的作用

除了 SPI-1 和 SPI-2 之外,近年来发现 SPI-6、SPI-7、SPI-19 等毒力岛也以不同的形式协助沙门菌持续性感染的发生和发展。

#### 3.1 SPI-6

SPI-6 毒力岛大小约 59 kb, GC 含量为 51.5%,靠近沙门菌基因组 tRNA 编码基因 *aspV*,主要包括黏附侵袭基因 *pagN*、菌毛形成基因 *safABCD* 等;其与 SPI-19、SPI-20 等毒力岛一起编码 T6SS 系统,对沙门菌在宿主肠道感染及毒力表达等方面具有作用<sup>[31]</sup>。SPI-6 上的 *fim*、*lpf*、*pef* 等菌毛操纵子在相关菌毛蛋白协同下,更好地增强沙门菌在肠道中的运动能力,有助于细菌随粪便持续脱落;粪便中的沙门菌通过环境扩散可以感染新的宿主,扩大了持续性感染的传播范围<sup>[32]</sup>。SPI-6 编码的非核心蛋白 STV 还可以调节 SPI-2 和 SPI-6 上其他毒力基因的表达,这有助于沙门菌在巨噬细胞内的存活,为沙门菌逃避宿主免疫应答清除、引发持续性感染创造条件<sup>[33]</sup>。

#### 3.2 SPI-7

SPI-7 是沙门菌中最大的毒力岛,又被称为

“主要致病毒力岛”,长约 134 kb, GC 含量为 49.7%<sup>[34]</sup>。SPI-7 可以编码合成毒力表达关键蛋白“Vi 荚膜多糖抗原”并影响其运输;Vi 抗原能够帮助沙门菌脂多糖躲避宿主 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的识别,从而避免被宿主免疫系统清除<sup>[35]</sup>。此外, SPI-7 还可以编码 TviA 调节蛋白,调节 Vi 抗原表达和鞭毛表达,影响 SPI-1 T3SS 的侵袭能力,在鼠伤寒沙门菌持续性感染过程中发挥重要作用;TviA 下调鞭毛蛋白的表达,在一定程度上使得沙门菌能够逃避宿主 Toll 样受体 5 (Toll-like receptor, TLR5) 识别,抑制宿主炎症反应,有利于沙门菌建立安全的胞内存活环境<sup>[36]</sup>。

#### 3.3 SPI-19

SPI-19 是编码沙门菌 T6SS 系统的重要组成部分,长约 45 kb, GC 含量与沙门菌基因组含量十分相近,不同于 SPI-1 和 SPI-2 的广泛存在, SPI-19 只存在于都柏林沙门菌、肠炎沙门菌等 5 种肠道沙门菌中<sup>[37]</sup>。前期研究发现其对巨噬细胞中沙门菌的生存增殖必不可少。鲜红红等研究发现,沙门菌 SPI-19 编码的 T6SS 能够抑制宿主 Th1/Th2 型免疫应答,实现宿主体内沙门菌的快速清除<sup>[38]</sup>。这一发现也确定了 SPI-19 毒力岛在沙门菌持续性感染中不可忽视的地位。

虽然目前关于沙门菌持续性感染的研究主要围绕 SPI-1 和 SPI-2 编码的 T3SS 展开,但不可否认, SPI-6、SPI-7 和 SPI-19 等毒力岛也能够为持续性感染提供优化策略,这也是今后需要不断突破挖掘的方面。

## 4 总结与展望

沙门菌作为全球范围内重要的人兽共患食源性病原菌,入侵宿主后可引发持续性感染。究竟何种机制协助沙门菌躲避宿主免疫系统的

防御从而建立持续性感染, 一直是科学家们广泛关注的研究方向。

#### 4.1 持续性感染与毒力岛

沙门菌入侵宿主后, 逃避宿主免疫系统清除和胞内存活复制是建立持续性感染的关键, SPI-1 和 SPI-2 等毒力岛在此过程中发挥重要作用。沙门菌毒力岛通过分泌多种效应蛋白调控宿主细胞的生命进程, 协助沙门菌躲避宿主免疫系统的清除, 从而实现持续性感染<sup>[39]</sup>。不同的效应蛋白通过不同的方式影响沙门菌持续性感染, 如诱导宿主巨噬细胞自噬或凋亡, 调节代谢途径协助沙门菌胞内存活, 或利用信号通路影响宿主免疫应答等。各种效应蛋白也并非独立存在, 它们协同合作共同调控沙门菌持续性感染。尽管目前已经鉴定出了多种沙门菌的效应蛋白, 但仍然有许多未知的效应蛋白有待于进一步挖掘, 并探究它们调控沙门菌持续性感染的机制。

沙门菌血清型种类繁多, 不同血清型携带的毒力岛对持续性感染的作用不尽相同。鼠伤寒沙门菌 SPI-1 SptP 蛋白可以在伴侣蛋白 SicP 辅助下调控入侵后细胞骨架的恢复, 协助建立持续性感染; 伤寒沙门菌 SptP 无法结合 SicP 伴侣蛋白完成稳定表达, 但这并不影响伤寒沙门菌持续性感染进程<sup>[8,40]</sup>; 鼠伤寒沙门菌 SPI-2 编码的 T3SS 表达中断限制了其在巨噬细胞中的存活, 但伤寒沙门菌 SPI-2 效应蛋白 SseB、SsaR、SsrB 等功能的丧失并未限制其入侵宿主细胞及胞内存活的能力<sup>[41]</sup>, 说明即使同个效应蛋白对不同血清型沙门菌持续性感染的贡献也不相同。不同血清型沙门菌中 SPI-1 和 SPI-2 的调控也存在差异, 这可能与不同血清型沙门菌适应胆汁、抗菌肽、氧含量、温度等不利因素的能力相关<sup>[42-43]</sup>。胆汁刺激下, 伤寒沙门菌中 T3SS 相关基因的表达显著上调, 有助于伤寒沙

门菌在胆囊中持续存在并引发伤寒样症状; 而鼠伤寒沙门菌中恰恰相反, 肠腔内高浓度的胆汁抑制了 T3SS 表达, 直至沙门菌移动到肠上皮细胞中才激活 T3SS 的表达, 为进一步入侵机体引发胃肠道疾病提供条件<sup>[42]</sup>。探究不同血清型沙门菌毒力岛的致病机制, 有助于深入了解血清型差异引发的不同感染病症, 为更有针对性地治疗沙门菌持续性感染提供科学的研究方案。

虽然毒力岛对沙门菌的入侵及胞内存活意义重大, 但仍有研究认为 SPI-1、SPI-2 等毒力岛并非沙门菌引发持续性感染所必需。Lawley 等发现<sup>[44]</sup>, 鼠伤寒沙门菌  $\Delta sipB$  (SPI-1 受损) 和  $\Delta ssaV$  (SPI-2 受损) 能够持续存在于宿主胃肠道等组织结构中而不引发明显症状, 说明沙门菌可以利用毒力岛 SPI-1 和 SPI-2 之外的因素建立持续性感染, 这为沙门菌持续性感染机制的研究拓宽了思路。沙门菌毒力岛和其他致病因子如何协同调控持续性感染仍是今后需要不断探索的重要课题。

#### 4.2 持续性感染与沙门菌防控

胞内存活的沙门菌可以躲避宿主免疫系统的清除, 建立持续性感染, 这给沙门菌的防控带来巨大困难。研究者发现沙门菌能够以休眠态持续存在于巨噬细胞、上皮细胞等宿主细胞中<sup>[45]</sup>, 具有一定代谢活性但不能进行复制繁殖<sup>[46]</sup>。即使通过抗生素或细胞因子进行治疗, 休眠态沙门菌也能长期甚至终身存在于宿主体内, 并可能持续破坏宿主免疫系统, 导致反复感染<sup>[47]</sup>。不仅如此, 持续性感染患者的粪便中仍携带沙门菌<sup>[48]</sup>, 可能会引发社会层面的大规模感染, 这无疑加重了沙门菌病的防控负担。

随着沙门菌治疗过程中抗生素的不断使用, 休眠态沙门菌的形成也更加频繁, 迫切需要开发更加有效的治疗策略。疫苗是目前较可

靠的有效手段,毒力岛效应蛋白可以作为治疗沙门菌持续性感染较好的疫苗靶标。本实验室前期着眼于 SpiC 等多种毒力蛋白,构建了沙门菌减毒活疫苗并获得了较好的免疫保护效力<sup>[49]</sup>。因此,深入了解沙门菌毒力岛引发持续性感染的致病机制,将有助于药物靶点及疫苗靶标的设计研究,为沙门菌病的防治提供理论依据。

## REFERENCES

- [1] Gunn JS, Marshall JM, Baker S, Dongol S, Charles RC, Ryan ET. *Salmonella* chronic carriage: epidemiology, diagnosis, and gallbladder persistence[J]. Trends in Microbiology, 2014, 22(11): 648-655
- [2] Rhen M, Eriksson S, Clements M, Bergström S, Normark SJ. The basis of persistent bacterial infections[J]. Trends in Microbiology, 2003, 11(2): 80-86
- [3] 李红芳, 陈培富. 影响持续感染的因素研究进展[J]. 动物医学进展, 2008, 29(5): 86-90  
Li HF, Chen PF. Advance in influencing factor on persistent infection[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2008, 29(5): 86-90 (in Chinese)
- [4] Gal-Mor O, Finlay BB. Pathogenicity islands: a molecular toolbox for bacterial virulence[J]. Cellular Microbiology, 2006, 8(11): 1707-1719
- [5] Guo YX, Gu D, Huang TT, Cao LY, Zhu XY, Zhou Y, Wang KR, Kang XL, Meng C, Jiao XA, et al. Essential role of *Salmonella enteritidis* DNA adenine methylase in modulating inflammasome activation[J]. BMC Microbiology, 2020, 20(1): 226
- [6] House D, Bishop A, Parry C, Dougan G, Wain J. Typhoid fever: pathogenesis and disease[J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2001, 14(5): 573-578
- [7] Steele-Mortimer O. The *Salmonella*-containing vacuole: moving with the times[J]. Current Opinion in Microbiology, 2008, 11(1): 38-45
- [8] Johnson R, Byrne A, Berger CN, Klemm E, Crepin VF, Dougan G, Frankel G. The type III secretion system effector SptP of *Salmonella enterica* serovar typhi[J]. Journal of Bacteriology, 2017, 199(4): e00647-e00616
- [9] Jennings E, Esposito D, Rittinger K, Thurston TLM. Structure-function analyses of the bacterial zinc metalloprotease effector protein GtgA uncover key residues required for deactivating NF- $\kappa$ B[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(39): 15316-15329
- [10] 薛颖, 郭荣显, 钱珊珊, 安树敏, 焦新安, 耿士忠. 沙门菌毒力岛的研究进展[J]. 微生物与感染, 2015, 10(6): 381-389  
Xue Y, Guo RX, Qian SS, An SM, Jiao XA, Geng SZ. Research progress on *Salmonella* pathogenicity islands[J]. Journal of Microbes and Infections, 2015, 10(6): 381-389 (in Chinese)
- [11] Shivcharan S, Yadav J, Qadri A. Host lipid sensing promotes invasion of cells with pathogenic *Salmonella*[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 15501
- [12] Lin ZJ, Tang PP, Jiao Y, Kang XL, Li QC, Xu XL, Sun J, Pan ZM, Jiao XA. Immunogenicity and protective efficacy of a *Salmonella enteritidis* *sptP* mutant as a live attenuated vaccine candidate[J]. BMC Veterinary Research, 2017, 13(1): 194
- [13] Lawley TD, Chan K, Thompson LJ, Kim CC, Govoni GR, Monack DM. Genome-wide screen for *Salmonella* genes required for long-term systemic infection of the mouse[J]. PLoS Pathogens, 2006, 2(2): e11
- [14] Myeni SK, Wang L, Zhou DG. SipB-SipC complex is essential for translocon formation[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e60499
- [15] McShan AC, Anbanandam A, Patnaik S, De Guzman RN. Characterization of the binding of hydroxyindole, indoleacetic acid, and morpholinoaniline to the *Salmonella* type III secretion system proteins SipD and SipB[J]. ChemMedChem, 2016, 11(9): 963-971
- [16] Obregon C, Dreher D, Kok M, Cochand L, Kiama GS, Nicod LP. Human alveolar macrophages infected by virulent bacteria expressing SipB are a major source of active interleukin-18[J]. Infection and Immunity, 2003, 71(8): 4382-4388
- [17] 李静, 陈松彪, 贾艳艳, 郁川, 李银聚, 程相朝, 张春杰, 余祖华, 何雷, 李小康. 鼠伤寒沙门菌 *sipB* 基因对 HeLa 细胞糖酵解的影响[J]. 中国兽医科学, 2016, 46(7): 865-869  
Li J, Chen SB, Jia YY, Yu C, Li YJ, Cheng XC, Zhang CJ, Yu ZH, He L, Li XK. Effects of *Salmonella typhimurium sipB* gene on macrophage glycolysis[J]. Chinese Veterinary Science, 2016, 46(7): 865-869 (in Chinese)
- [18] Myeni SK, Zhou DG. The C terminus of SipC binds and bundles F-actin to promote *Salmonella* invasion[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2010, 285(18): 13357-13363
- [19] Rana S, Maurya S, Mohapatra G, Singh S, Babar R, Chandrasekhar H, Chamoli G, Rathore D, Kshetrapal P, Srikanth CV. Activation of epigenetic regulator KDM6B by *Salmonella typhimurium* enables chronic infections[J].



- Gut Microbes, 2021, 13(1): 1986665
- [20] Hensel M, Hinsley AP, Nikolaus T, Sawers G, Berks BC. The genetic basis of tetrathionate respiration in *Salmonella typhimurium*[J]. Molecular Microbiology, 1999, 32(2): 275-287
- [21] Hensel M, Shea JE, Raupach B, Monack D, Falkow S, Gleeson C, Kubo T, Holden DW. Functional analysis of *ssaJ* and the *ssaK/U* operon, 13 genes encoding components of the type III secretion apparatus of *Salmonella* pathogenicity island 2[J]. Molecular Microbiology, 1997, 24(1): 155-167
- [22] Yin JL, Cheng Z, Xu LJ, Li QC, Geng SZ, Pan ZM, Jiao XA. Immunogenicity and protective efficacy of *Salmonella enterica* serovar Pullorum pathogenicity island 2 mutant as a live attenuated vaccine candidate[J]. BMC Veterinary Research, 2015, 11: 162
- [23] Kim H, White CD, Sacks DB. IQGAP1 in microbial pathogenesis: targeting the actin cytoskeleton[J]. FEBS Letters, 2011, 585(5): 723-729
- [24] Brink T, Leiss V, Siegert P, Jehle D, Ebner JK, Schwan C, Shymanets A, Wiese S, Nürnberg B, Hensel M, et al. *Salmonella typhimurium* effector SseI inhibits chemotaxis and increases host cell survival by deamidation of heterotrimeric Gi proteins[J]. PLoS Pathogens, 2018, 14(8): e1007248
- [25] Mesquita FS, Holden DW, Rolhion N. Lack of effect of the *Salmonella* deubiquitinase SseL on the NF- $\kappa$ B pathway[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53064
- [26] Geng SZ, Wang YN, Xue Y, Wang HQ, Cai Y, Zhang J, Barrow P, Pan ZM, Jiao XA. The SseL protein inhibits the intracellular NF- $\kappa$ B pathway to enhance the virulence of *Salmonella* Pullorum in a chicken model[J]. Microbial Pathogenesis, 2019, 129: 1-6
- [27] Bayer-Santos E, Durkin CH, Rigano LA, Kupz A, Alix E, Cerny O, Jennings E, Liu M, Ryan AS, Lapaque N, et al. The *Salmonella* effector SteD mediates MARCH8-dependent ubiquitination of MHC II molecules and inhibits T cell activation[J]. Cell Host & Microbe, 2016, 20(5): 584-595
- [28] Panagi I, Jennings E, Zeng JK, Günster RA, Stones CD, Mak H, Jin EK, Stapels DAC, Subari NZ, Pham THM, et al. *Salmonella* effector SteE converts the mammalian serine/threonine kinase GSK<sub>3</sub> into a tyrosine kinase to direct macrophage polarization[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(1): 41-53.e6
- [29] Gibbs KD, Washington EJ, Jaslow SL, Bourgeois JS, Foster MW, Guo R, Brennan RG, Ko DC. The *Salmonella* secreted effector SarA/SteE mimics cytokine receptor signaling to activate STAT3[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(1): 129-139.e4
- [30] Pham THM, Brewer SM, Thurston T, Massis LM, Honeycutt J, Lugo K, Jacobson AR, Vilches-Moure JG, Hamblin M, Helaine S, et al. *Salmonella*-driven polarization of granuloma macrophages antagonizes TNF-mediated pathogen restriction during persistent infection[J]. Cell Host & Microbe, 2020, 27(1): 54-67.e5
- [31] Folkesson A, Löfdahl S, Normark S. The *Salmonella enterica* subspecies I specific centisome 7 genomic island encodes novel protein families present in bacteria living in close contact with eukaryotic cells[J]. Research in Microbiology, 2002, 153(8): 537-545
- [32] Schmucker C, Seeliger M, Humphries P, Biel M, Schaeffel F. Grating acuity at different luminances in wild-type mice and in mice lacking rod or cone function[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2005, 46(1): 398-407
- [33] Ray S, Pandey NK, Kushwaha GS, Das S, Ganguly AK, Vashi N, Kumar D, Suar M, Bhavesh NS. Structural investigation on SPI-6-associated *Salmonella typhimurium* VirG-like stress protein that promotes pathogen survival in macrophages[J]. Protein Science, 2022, 31(4): 835-849
- [34] Seth-Smith HM. SPI-7: *Salmonella*'s Vi-encoding pathogenicity island[J]. Journal of Infection in Developing Countries, 2008, 2(4): 267-271
- [35] Wilson RP, Raffatellu M, Chessa D, Winter SE, Tükel C, Bäumlér AJ. The Vi-capsule prevents Toll-like receptor 4 recognition of *Salmonella*[J]. Cellular Microbiology, 2008, 10(4): 876-890
- [36] Winter SE, Raffatellu M, Wilson RP, Rüssmann H, Bäumlér AJ. The *Salmonella enterica* serotype Typhi regulator TviA reduces interleukin-8 production in intestinal epithelial cells by repressing flagellin secretion[J]. Cellular Microbiology, 2008, 10(1): 247-261
- [37] Blondel CJ, Jiménez JC, Leiva LE, Álvarez SA, Pinto BI, Contreras F, Pezoa D, Santiviago CA, Contreras I. The type VI secretion system encoded in *Salmonella* pathogenicity island 19 is required for *Salmonella enterica* serotype Gallinarum survival within infected macrophages[J]. Infection and Immunity, 2015, 83(10): 4175-4176
- [38] Xian HH, Yuan Y, Yin C, Wang ZY, Ji RY, Chu C, Jiao XA, Li QC. The SPI-19 encoded T6SS is required for *Salmonella* Pullorum survival within avian macrophages and initial colonization in chicken dependent on

- inhibition of host immune response[J]. *Veterinary Microbiology*, 2020, 250: 108867
- [39] Zhou D, Galán J. *Salmonella* entry into host cells: the work in concert of type III secreted effector proteins[J]. *Microbes and Infection*, 2001, 3(14-15): 1293-1298
- [40] Humphreys D, Hume PJ, Koronakis V. The *Salmonella* effector SptP dephosphorylates host AAA+ ATPase VCP to promote development of its intracellular replicative niche[J]. *Cell Host & Microbe*, 2009, 5(3): 225-233
- [41] Forest CG, Ferraro E, Sabbagh SC, Daigle F. Intracellular survival of *Salmonella enterica* serovar Typhi in human macrophages is independent of *Salmonella* pathogenicity island (SPI)-2[J]. *Microbiology: Reading, England*, 2010, 156(Pt 12): 3689-3698
- [42] Johnson R, Ravenhall M, Pickard D, Dougan G, Byrne A, Frankel G. Comparison of *Salmonella enterica* serovars Typhi and typhimurium reveals typhoidal serovar-specific responses to bile[J]. *Infection and Immunity*, 2018, 86(3): e00490-e00417
- [43] Grenz JR, Cott Chubiz JE, Thaprawat P, Slauch JM. Hile regulates HilD by blocking DNA binding in *Salmonella enterica* serovar typhimurium[J]. *Journal of Bacteriology*, 2018, 200(8): e00750-e00717
- [44] Lawley TD, Bouley DM, Hoy YE, Gerke C, Relman DA, Monack DM. Host transmission of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium is controlled by virulence factors and indigenous intestinal microbiota[J]. *Infection and Immunity*, 2008, 76(1): 403-416
- [45] Luk CH, Valenzuela C, Gil M, Swistak L, Bomme P, Chang YY, Mallet A, Enninga J. *Salmonella* enters a dormant state within human epithelial cells for persistent infection[J]. *PLoS Pathogens*, 2021, 17(4): e1009550
- [46] Shan Y, Brown Gandt A, Rowe SE, Deisinger JP, Conlon BP, Lewis K. ATP-dependent persister formation in *Escherichia coli*[J]. *mBio*, 2017, 8(1): e02267-e02216
- [47] Stapels DAC, Hill PWS, Westermann AJ, Fisher RA, Thurston TL, Saliba AE, Blommestein I, Vogel J, Helaine S. *Salmonella* persists undermine host immune defenses during antibiotic treatment[J]. *Science*, 2018, 362(6419): 1156-1160
- [48] Ruby T, McLaughlin L, Gopinath S, Monack D. *Salmonella*'s long-term relationship with its host[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2012, 36(3): 600-615
- [49] Kang XL, Yang Y, Meng C, Wang XW, Liu BW, Geng SZ, Jiao XA, Pan ZM. Safety and protective efficacy of *Salmonella Pullorum spiC* and *rfaH* deletion rough mutant as a live attenuated DIVA vaccine candidate[J]. *Poultry Science*, 2022, 101(3): 101655